

**ADRENALIN UND NORADRENALIN
IM STANDARDISIERTEN HÄMORRHAGISCHEN
SCHOCK BEI HUNDESÄUGLINGEN UND
AUSGEWACHSENEN HUNDEN**

Dieter Endel

1974

Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Kinderklinik der
Universität München im Dr. von HAUNERSCHEN Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. W. Ch. H e c k e r

ADRENALIN UND NORADRENALIN IM STANDARDISIERTEN HÄMORRHAGISCHEN
SCHOCK BEI HUNDESÄUGLINGEN UND AUSGEWACHSENEN HUNDEN.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dieter Endel

aus

Konstanz

Jahr

1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. G. Hollmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.5.1974



Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODEN	3
	1. Nachweis von Adrenalin und Noradrenalin in kleinen Blutvolumina	3
	2. Allgemeine Versuchsanordnung	9
	3. Herzzeitvolumen	12
	4. Schlagvolumen	13
	5. Peripherer Widerstand	13
	6. Arterielle Wasserstoffionen - konzentration	13
	7. Kalium	13
	8. Statistik	14
III.	ERGEBNISSE	16
	1. Adrenalin und Noradrenalin	16
	2. Arterieller Druck	17
	3. Extrakorporales Blutvolumen	20
	4. Herzfrequenz	22
	5. Rektaltemperatur	23
	6. Atemfrequenz	25
	7. Herzzeitvolumen	28
	8. Schlagvolumen	30
	9. Peripherer Widerstand	32
	10. Arterielle Wasserstoffionen - konzentration	33

11. Kalium	35
12. Oligämie- und Überlebenszeiten	38
IV. DISKUSSION	39
1. Allgemeines	39
2. Adrenalin und Noradrenalin	40
3. Arterieller Druck	43
4. Extrakorporales Blutvolumen	43
5. Herzfrequenz	43
6. Rektaltemperatur	44
7. Atemfrequenz	44
8. Herzzeit- und Schlagvolumen	45
9. Peripherer Widerstand	45
10. Arterielle Wasserstoffionen - konzentration	45
11. Kalium	46
12. Oligämie und Überlebenszeiten	46
V. ZUSAMMENFASSUNG	47
VI. LITERATURVERZEICHNISS	49

1. EINLEITUNG

Experimentelle Untersuchungen über die Pathophysiologie des Schocks im frühen Lebensalter liegen bisher nicht vor. Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß sich Kinder im Stress oder im Schock als der schwersten Form eines Stress im Vergleich zu Erwachsenen um so differenter verhalten, je jünger sie sind.

SELLYE (1936, 1937) hat den Stress definiert als einen "unspezifischen Reizzustand der lebenden Materie, der sich durch sichtbare morphologische Veränderungen in verschiedenen Organen und besonders den endokrinen Drüsen zeigt, die unter der Kontrolle des Hypophysenvorderlappens stehen". Der ausgewachsene Organismus reagiert stereotyp mit einer Vergrößerung der Nebenniere, wobei vor allem die zona fasciculata eine verstärkte mitotische Aktivität entwickelt. Ferner kommt es zu einer akuten Involution des thymolymphatischen Apparates mit Lymphopenie, Eosinopenie und Polynucleosis. Schließlich kommen Magen- und Duodenalulcera vor.

Auf Grund der seit Jahren bekannten morphologischen und biochemischen Veränderungen wurde zu Recht erkannt, daß der Nebennierenrinde eine Schlüsselstellung in diesem Reaktionsablauf zukommt.

Eine Stress- oder Schockreaktion ist aber auch gekennzeichnet durch die Aktivitätssteigerung des sympathiko-adrenergen Systems, das heißt, durch die vermehrte Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, die unter anderem in die Steuerung des Stoffwechsels eingreifen.

Adrenalin (A) steigert den Stoffwechsel aller Organe und damit den Sauerstoffverbrauch. Es führt unter anderem zum Abbau des Glycogens in Muskel und Leber und zur Freisetzung freier Fettsäuren. Am Herzen hat es einen positiven inotropen Effekt. Durch Erweiterung der Arteriolen und Verengung der Venolen sinkt der periphere Widerstand nur leicht ab, der Blutdruck steigt gering durch die Erhöhung des Herzminutenvolumen.

Noradrenalin (NA) gewährleistet unter anderem die Aufrechterhaltung des Blutdrucks durch starke Vasokonstriktionen im arteriellen und venösem Gebiet. Die Herzfrequenz wird gesenkt, das Herzminutenvolumen bleibt unbeeinflusst. Die Stoffwechselwirkung ist minimal.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die sympathiko-adrenerge Reaktion des jungen Organismus, das heißt den Plasmaspiegel des freien Adrenalins und Noradrenalins im Verlauf eines standardisierten Schocks durch Blutentzug zu messen und sie mit dem Verlauf beim erwachsenen Tier zu vergleichen.

Vergleichende Messungen bei ausgewachsenen Hunden und Welpen wurden auf Grund der methodischen Schwierigkeiten noch nicht durchgeführt.

II. METHODEN

1. Nachweis von Adrenalin und Noradrenalin in kleinen Blutvolumina (ENDEL und HOLLMANN 1970)

Neben einem großen methodischen Aufwand erfordert die fluorometrische Bestimmung von A und NA Blutvolumina von 18 - 50 ml (HÄGGENDAL 1966). Bei erhöhtem Katechol - aminspiegel, z.B. in der Vena cava inferior oder im Streß, konnte durch die folgende Modifikation der Methoden von BERTLER (1958) und HÄGGENDAL (1963) das Blutvolumen auf 1 bis 4 ml reduziert werden und der Arbeitsablauf wesentlich beschleunigt und vereinfacht werden. Es wurde dazu eine klein dimensionierte Säule mit einem Kationen - austauscher kleinster Korngröße verwendet. Außer einer Einsparung von Reagenzien wurde damit eine Verringerung des Eluatvolumens erreicht, welches zur Erhöhung der Emissionen führte.

a Zubehör und Reagenzien.

Spektralfluorometer mit 2 Monochromatoren, Fa. Zeiss.

Pasteurpipetten, Länge 215 mm, oberer Durchmesser 0,6 mm.

Rekordspritzen mit Luer-Lock-Ansatz, 5 ml.

Kunststoffschlauch zur Adaptation von Spritze und Pasteur - pipette.

Graduierte Kunststoffbecher, Volumen etwa 1 ml.

Kationenaustauscher AG 50W - X8, minus 400 mesh, Fa. Bio-Rad.
Quartdest. Wasser.

HCL, 0, 005, 1N, 2N.

NaOH, 2N + 1 % EDTA (Titriplex II), 10 N.

Perchlorsäure, 4N.

Phosphatpuffer, 0,1M, pH 6,5 + 0,1 % EDTA (Titriplex II).

K_2CO_3 , 5N.

$K_3Fe(CN)_6$, 0,25 proz.

Na_2SO_3 . 7 H_2O , 5 g in 10 ml H_2O gelöst, 6 Tage haltbar.

BAL- Na_2SO_3 -Lösung, 0,05 ml BAL zu 10 ml Na_2SO_3 -Lösung, 2 Stunden haltbar; BAL = 2,3-Dimercaptopropanol-1, Fa. Merck.
L-Adrenalinhydrogen-L-Tartrat, Fa. Schuchardt.

L-Noradrenalin tartrat, Fa. Serva.

b Prinzip des Nachweises.

Die Isolierung der Katecholamine aus dem Serum erfolgt durch einen stark saueren Kationenaustauscher. Durch ein Oxydationsmittel werden im Eluat Adrenalin und Noradrenalin zu Adreno- und Noradrenochrom oxydiert (LUND 1949). Im alkalischen Milieu bilden sich die stark fluoreszierende Trihydroxyindole Adreno- und Noradrenolutin (EULER 1959, WEIL-MALHERBE und Mitarb. 1957). Die unterschiedlich hohen Emissionen bei verschiedenen Anregungsmaxima ermöglichen die quantitative Differenzierung (COHEN und Mitarb. 1957), PRICE und Mitarb. 1957).

c Blutentnahme.

1 bis 4 ml zentralvenöses Blut wird sofort nach Entnahme in eisgekühlten Plastikröhrchen 3 bis 4 Min. bei 15.000 U./Min. (27750 g) zentrifugiert. Die abpipettierte und gemessene Serummenge wird mit 1/10 ihres Volumens Perchlorsäure enteiweißt und nach 5 Min. Kühlung kurz zentrifugiert. Der klare Überstand wird abgegossen und eingefroren. Schnelle Kühlung und Verarbeitung des entnommenen Blutes sind notwendig, um den Verlust an Katecholaminen klein zu halten.

d Herstellung der Säulen.

Das ausgezogene Ende der Pasteurpipetten wird auf 2 cm gekürzt, die Öffnung durch Zuschmelzen etwas verkleinert und mit Glaswolle nicht zu fest verstopft. 40 bis 70 mg Aus-

tauscherharz werden mit Wasser blasenfrei eingefüllt. Die erforderliche Austauschermenge richtet sich nach dem Feuchtigkeitsgehalt und wird durch einmaliges Eichen der Säulen bestimmt (siehe unten).

e Waschen der Säulen.

Der Austauscher muß durch Waschen von Rückständen befreit und in die optimale Reaktionslage gebracht werden. Unter Druck werden folgende Spülflüssigkeiten nacheinander durch die Säule gepreßt:

3 ml 2N NaOH
3 ml quartdest. Wasser
3 ml 2N HCL
3 ml quartdest. Wasser
3 ml Phosphatpuffer
1 ml quartdest. Wasser

Die Durchflußgeschwindigkeit wird mit Hilfe von Rekordspritzen erhöht, deren Konus mit einer Kunststoffmuffe luftdicht auf die Säulen aufgesetzt werden kann. Die Reagenzien, die nicht mit Metall in Kontakt kommen dürfen, werden mit Kunststoffspritzen und -Kathedern eingefüllt.

f Säulenpassage.

Der eingefrorene Serumüberstand (2-3 Wochen ohne Verlust haltbar) wird nach dem Auftauen sofort mit K_2CO_3 auf pH 5,5 eingestellt. Sobald sich das entstehende Kaliumperchlorat abgesetzt hat, kann der klare Überstand die Säule passieren.

Die Durchflußgeschwindigkeit wird durch leichten Druck bei 1 ml pro 5 Min. gehalten.
Sollen auch die gebundenen Katecholamine bestimmt werden, so muß die abtropfende Flüssigkeit aufgefangen werden und nach 10 Min. Säurehydrolyse mit Perchlorsäure bei 100° wie oben angegeben nochmals eine zweite Säule passieren.

g Elution.

Die Reste des Serumüberstandes werden mit 3 ml Phosphatpuffer und 1 ml Aqua quartdest. aus der Säule entfernt. Die Elution erfolgt dann mit 3 ml 1N HCL. Die Durchflußgeschwindigkeit darf hierbei nicht erhöht werden. Die Katecholamine werden bei einem pH unter 2,3 eluiert. Die fortlaufende pH-Kontrolle entfällt durch Eichung der Säulen (siehe unten).

h Nachweisreaktion.

Das Eluat wird halbiert in Meß und Leerwert. Beide werden mit K_2CO_3 auf pH 6,5 eingestellt und nach folgendem Schema weiterbehandelt:

	Meßwert	Leerwert
Phosphatpuffer	50 µl	50 ul
$K_3Fe(CN)_6$	30 µl	30 ul
Nach 3 Min.		
BAL- Na_2SO_3	60 µl	
NaOH 10N	100 µl	100 ul
Nach 10 Min.		
BAL- Na_2SO_3	-----	60 ul

i Messung.

Die Messung erfolgt 10 Min. nach Zugabe der letzten Reagenzlösung. Jeder Wert wird in Quarzküvetten MF 4 bei 395/510 und 335/510 nm Anregung bzw. Emission gemessen. Die Spaltbreiten betragen: 1,4/0,2 mm. Wegen der notwendigen maximalen Verstärkung muß das Gerät vor jeder Messung mit einem Fluoreszenzstandard geeicht werden.

j Berechnung.

Die Extinktionen der gemessenen Werte werden durch folgende Formel mit den Extinktionen bekannter Eichwerte in Beziehung gesetzt (HÄGGENDAL 1966):

$$y_{NA} = \frac{Ae_{335} \cdot D_1 - Ae_{335} \cdot D_2}{Ae_{335} \cdot NAe_{395} - Ae_{395} \cdot NAe_{395}}$$

$$y_A = \frac{D_1 - y_{NA} \cdot NAe_{395}}{Ae_{395}}$$

D_1 = Differenz Meßwert-Leerwert bei 395/510 nm

D_2 = Differenz Meßwert-Leerwert bei 335/510 nm

Ae = Adrenalineichwert bei angegebener Anregung

NAe = Noradrenalineichwert bei angegebener Anregung.

Die Konzentration in ng/ml ergibt sich für Adrenalin aus y_A bzw. Noradrenalin aus y_{NA} durch Division durch Plasma/2 und Multiplikation mit dem Faktor 10.

k Eichwerte.

Eine Standardlösung enthält 1 µg/ml Adrenalin bzw. Noradrenalin in 0,005N HCL und soll jeweils frisch angesetzt werden. Es wird die oben beschriebene Nachweisreaktion

durchgeführt. Anstelle des Meß- und Leerwertes tritt das gleiche Volumen 1N HCL. 10 µl Standard werden einem der beiden Werte zugesetzt, der damit zum Meßwert wird. Die Differenz der Extinktion dieses Standard-Meßwertes zum Leerwert wird sinngemäß in obige Gleichung eingesetzt.

1 Eichung der Säulen.

Durch die Eichung der Säulen wird ermittelt, wann eine vollständige Adsorption der Katecholamine an den Kationenaustauscher stattfindet und das Volumen des Eluates am geringsten ist. Dazu werden je zwei Säulen mit 40, 50, 60 und 70 mg Austauschharz gefüllt. Nach dem Waschen erfolgt die Passage einer Testlösung, die pro Säule aus 1 ml quartdest. Wasser + 100 µl Phosphatpuffer + 10 µl Adrenalin + 10 µl Noradrenalin-Standard besteht. Die abtropfende Testlösung wird aufgefangen, halbiert und als Meß- bzw. Leerwert gemessen. Es genügt, die Säulen vor der nun folgenden Elution nur mit 2 ml quartdest. Wasser zu waschen. Das abtropfende Eluat wird in 0,3 ml Portionen aufgefangen, neutralisiert und als Meßwert gemessen. Die Messung braucht nur bei 395/510 nm erfolgen, da die quantitative Differenzierung unnötig ist.

Beispiel:

Säule Nr.	Harz mg	Abgetropfte Testlösung		0,3 ml-Portionen				Nr.
		Meßw.	Leerw.	1	2	3	4	
1	70	0,5	0,5	0,5	2,0	10,0	20,0	20,0
2	60	0,5	0,5	0,5	6,0	21,0	21,0	2,0
3	50	0,5	0,5	0,5	33,0	17,0	1,0	0,5
4	40	5,0	0,5	40,0	5,0	0,5	0,5	0,5

Die Säule Nr. 3 ist in diesem Beispiel mit der optimalen Menge des Kationenaustauschers gefüllt. Die ersten 0,3 ml werden folglich bei der Elution verworfen, die folgenden

0,6 ml als Eluat aufgefangen.

m Empfindlichkeit der Methode.

Die Wiederfindung beträgt bei 30 Bestimmungen und einer Katecholaminkonzentration von 1 µg/ml für Adrenalin $70,5 \pm 3,6 \%$ und für Noradrenalin $63,5 \pm 3,8 \%$.

2. Allgemeine Versuchsanordnung

Die Untersuchungen werden an insgesamt 19 Bastardhunde - säuglingen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Tiere sind 14 - 28 Tage alt und haben ein durchschnittliches Gewicht von 904 ± 317 g bzw. 1208 ± 544 g (Umgebungstemp. 37°C bzw. 31°C). Zum Vergleich werden 11 ausgewachsenen Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von $27,5 \pm 4,9$ kg untersucht.

Die Hundesäuglinge erhalten eine Fluothan (R) (2-Brom-2-Chlor-1,1,1-trifluor-äthan) (Fa. ICI Rhein-Pharma, Plankstadt) - Lachgas Narkose, wobei die notwendige Fluothankonzentration 0,5 bis 0,7 Vol.% beträgt. Zur Einleitung der Narkose ist kurzfristig eine höhere Konzentration notwendig. Während der hypovolämischen Schockphase kann die Fluothanzufuhr häufig unter 0,5 Vol.% gehalten werden. Das Verhältnis des Lachgas- Sauerstoffgemisches beträgt 3 : 1. Alle Tiere werden intubiert. Die Zufuhr des Narkosegases erfolgt im halboffenen System.

Die Hundesäuglinge (n=12) befinden sich während des Experimentes in einem Inkubator (Modell 650, Fa. Draeger) bei einer Temperatur von 31°C und einer Luftfeuchtigkeit von 100 %.

Bei einer weiteren Gruppe von 7 Hundesäuglingen wird bei sonst gleichen Bedingungen die Körpertemperatur während der hypo- und normovolämischen Schockphase konstant gehalten. Die Inkubatortemperatur muß dabei wenigstens 37°C betragen.

Die Experimente bei den ausgewachsenen Hunden werden bei Zimmertemperatur durchgeführt.

Bei den Tieren wird nach dem von WIGGERS (HUIZENDA, BROFMAN u. WIGGERS 1943) in der Modifikation von SCHMIER (BRAASCH, SCHMIDT, SCHMIER u. SMITH 1965) angegebenen Modell ein hämorrhagischer Schock erzeugt.

Polyäthylenkatheter werden in jeweils eine A. und V. femoralis eingebunden. Um das Blut ungerinnbar zu machen, erhalten die Hunde 5 Min. vor Beginn des Blutentzuges 5 mg/kg Körpergewicht Liquemin^(R) (Heparin - Natrium) (Fa. Hoffmann-La Roche) intravenös injiziert.

Die Abb. 1 zeigt ein Schema der Versuchsanordnung. Das graduierte Vorratsgefäß B (100 bzw. 1500 ml Inhalt) steht mit einem Windkessel A von 10 bzw. 50 l Inhalt in Verbindung. Im Nebenschluß zwischen Femoralarterie und Vorratsgefäß befinden sich STATHAM - ELEMENTE (Statham Transducer, Statham Laboratories, Los Angeles/USA) zur arteriellen und venösen Druckmessung.

Der Blutentzug erfolgt über die Femoralarterie mit einer Geschwindigkeit von 2-5 ml/Min. je nach Gewicht bei den Hundesäuglingen und von 50 ml/Min. bei den ausgewachsenen Hunden, welches einer Entblutungsgeschwindigkeit von 2,0 bis 2,5 ml/kg Körpergewicht entspricht. Der Blutentzug wird solange fortgesetzt, bis der arterielle Mitteldruck auf 40 mm Hg gesunken ist. Dieser Zeitpunkt wird als O-Zeit bezeichnet. Die Tiere geben im allgemeinen in der frühen Phase der Oligämie spontan weiter Blut ab.

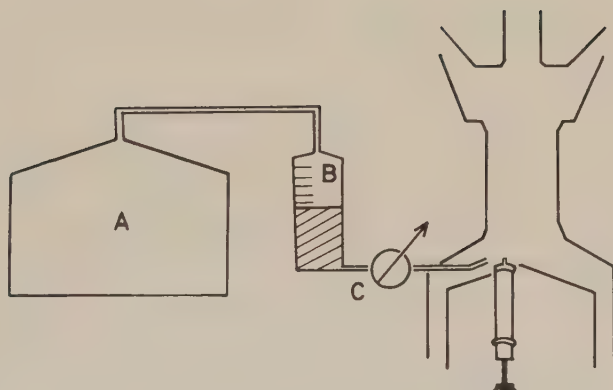


Abb. 1: Schema der Versuchsanordnung

- A = Windkessel;
- B = graduiert geeichtetes Blutreservoir ;
- C = seitenständig angebrachtes
Statham Element.

Nach einem Maximum der Abgabe nehmen sie über das offene System Windkessel - Blutreservoir - A. femoralis- wieder Blut in den Kreislauf zurück. Das extrakorporale Blutvolumen wird an dem graduierten Vorratsgefäß abgelesen. Die Sedimentierung des Blutes wird durch einen Magnetrührer verhindert.

Sobald 30 % des maximal abgegebenen Volumens zurückge- nommen sind, wird das restliche extrakorporale Blut unter Druckerhöhung im Windkessel reinfundiert. Die Geschwindig - keit der Blutrückgabe entspricht der des Entblutens.

Nach Ende der Rückblutung werden die Tiere weiter in Narkose mit liegendem Katheter 2 Stunden nachbeobachtet. Anschließend werden die Katheter entfernt und die Hunde an ein langsam registrierendes EKG-Gerät angeschlossen. Am Erlöschen der EKG-Bande kann die Überlebenszeit genau errechnet werden. Ist ein Tier 48 Stunden nach Ende der Reinfusion des entzogenen Blutes noch am Leben, so gilt es als überlebend.

Das EKG wird mit intracutan eingestochenen Nadelelektroden, die Rektaltemperatur mit einer Thermosonde, die Atemfrequenz mit einem Thermofühler abgeleitet und mit einem SCHWARZER VARIOSCRIPT fortlaufend registriert. Die Registriergeräte werden vor und nach jedem Versuch geeicht.

Blutproben für Analysen werden entnommen während der Kontrollperiode. 10 Min. nach Erreichen der tiefen Hypotonie, auf dem Maximum der Blutabgabe. 5 Min. vor sowie 15 Min. und 1 Std. nach Ende der Reinfusion des entzogenen Blutes. Die für die Untersuchung abgenommenen Blutmengen werden durch Blut eines Spendertieres ersetzt.

3. Herzzeitvolumen.

Bei einer Gruppe von 10 Hündesäuglingen und einer Umgebungstemperatur von 31°C sowie bei 5 ausgewachsenen Hunden wird mittels der Kälte-Verdünnungsmethode das Herzzeitvolumen gemessen (SCHORER, 1967). Es wird das Meßgerät nach SLAMA und PIIPER (1964) (Fa. A. Fischer KG, Göttingen) benutzt. Die Verdünnungskurve wird von einem Analogrechner aufgenommen der nach Eingabe des Injektionsvolumens und der Temperaturdifferenz zwischen Injektionslösung und Blut das Herzzeitvolumen sofort berechnet und digital anzeigt.

4. Schlagvolumen.

Das Schlagvolumen wird aus dem Herzzeitvolumen und der Herzfrequenz nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Schlagvolumen (ml/kg)} = \frac{\text{Herzzeitvolumen (ml/kg)}}{\text{Herzfrequenz}}$$

Um beide Tiergruppen vergleichen zu können, werden das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen pro kg Körpergewicht angegeben.

5. Peripherer Widerstand.

Der periphere Gesamtwiderstand ergibt sich aus dem Herzzeitvolumen nach folgender Formel:

$$\text{TPR (dyn.sec.cm}^{-5}\text{)} = \frac{\text{art. Mitteldruck} - \text{ven. Mitteldr.}}{\text{Herzzeitvolumen}} \times 79920$$

6. Arterielle Wasserstoffionenkonzentration.

Die Bestimmung der arteriellen Wasserstoffionenkonzentration wird bei 22 jungen Tieren mit einer Umgebungstemperatur von 31° C und bei 5 ausgewachsenen Hunden nach der Äquilibrationssmethode mit dem Gerät der Fa. Radiometer, Kopenhagen (Model AME 1) durchgeführt (ASTRUP und SCHRÖDER 1956; SANZ 1957; ASTRUP u. Mitarb. 1960).

Bei 14 jungen Tieren mit einer Umgebungstemperatur von 37° C und 5 ausgewachsenen Hunden wird sie mit dem Combi-Analysator U (Fa. Eschweiler) gemessen.

7. Kalium.

Das Kalium wird flammenphotometrisch mit einem Filterphotometer (Eppendorf) bestimmt.

8. Statistik.

Die gewonnenen Meßdaten werden nach folgender Formel auf ihre Relevanz geprüft:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (y - \bar{y})^2}{n-1}}$$

s = Standardabweichung

Die Signifikanzen werden nach Prüfung der Meßwerte auf Normalverteilung mit dem t - Test bestimmt.

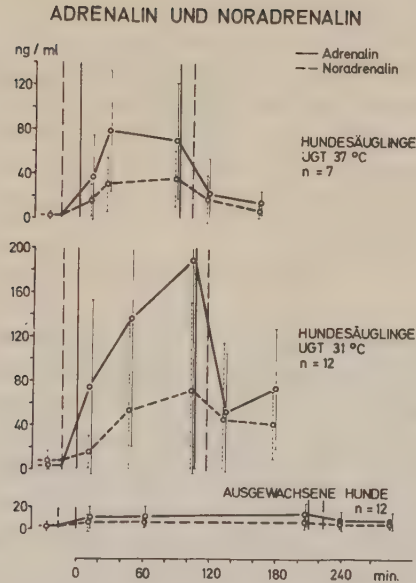


Abb.2: Plasmaspiegel des Adrenalins und Noradrenalins im zentralvenösen Blut vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Hunden. Ausgezogene Linien: Adrenalin; gestrichelte Linien: Noradrenalin; die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen. UGT: Umgebungstemperatur. Die Plasmaspiegel der Katecholamine steigen bei den Hundesäuglingen schneller und höher als bei den ausgewachsenen Tieren.

III. ERGEBNISSE.

1. Adrenalin und Noradrenalin.

Der Plasmaspiegel des Adrenalins im zentralvenösen Blut beträgt vor dem Blutentzug bei den ausgewachsenen Hunden 3,1 ng/ml (Abb.2; Tab.1). Er steigt während der Oligämie signifikant auf 10,1, 12,4 und 12,8 ng/ml, um nach Reinfusion auf 7,8 ng/ml abzufallen ($n < 0,05 - 0,02$).

Bei den Hündesäuglingen mit einer Umgebungstemperatur von 31° C beträgt der Plasmaspiegel des Adrenalins vor Blutentzug 4,3 ng/ml. Er steigt während der Oligämie signifikant auf 74,0, 135,9 und 189,3 ng/ml ($p < 0,01 - 0,0002$). Er fällt nach Reinfusion auf 51,7 und 72,9 ng/ml. Der Ausgangswert des Noradrenalins liegt bei 8,1 ng/ml. Während der Oligämie erfolgt ein Anstieg auf 15,8, 53,8 und 70,3 ng/ml ($p < 0,05 - 0,02$). Nach Reinfusion liegen wie beim Adrenalin auch hier die Werte mit 47,9 und 40,8 ng/ml signifikant über dem Ausgangswert ($p < 0,0008 - 0,005$).

Bei den Hündesäuglingen mit konstanter Körpertemperatur (UGT 37° C) liegt der Plasmaspiegel des Adrenalins bei 1,9 ng/ml. Er steigt signifikant auf 37,6, 78,2 und 71,1 ng/ml ($p < 0,05 - 0,005$). Nach Reinfusion fällt er auf 23,0 und 14,2 ng/ml.

Der Ausgangswert des Noradrenalins liegt bei 2,0 ng/ml. Er steigt in der Oligämie signifikant auf 15,7, 30,2 und 35,6 ng/ml ($p < 0,05 - 0,02$). Nach Reinfusion erfolgt ein Abfall auf 17,8 und 7,2 ng/ml.

Gegenüber den ausgewachsenen Tieren liegen bei den Hundesäuglingen in der Oligämie die Plasmaspiegel des Adrenalins ($p < 0,005 - 0,0027$) und des Noradrenalins ($p < 0,005 - 0,02$) signifikant höher. Auch nach Reinfusion liegen die Werte signifikant über denen der ausgewachsenen Tiere ($p < 0,05 - 0,001$).

ADRENALIN UND NORADRENALIN

		AUSGANGS- WERT ng/ml	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37 °C n = 7	A	1,9 ±1,3	$p < 0,05$ 37,6 ±38,4	78,2 ±54,9	71,1 ±52,6	23,0 ±31,9	14,2 ±10,2
	NA	2,0 ±1,6	$p < 0,05$ 15,7 ±14,4	30,2 ±24,6	35,6 ±25,6	17,8 ±21,1	7,2 ±5,9
HUNDESÄUGLINGE UGT 31 °C n = 12	A	4,3 ±4,6	$p < 0,01$ 74 ±79,3	135,9 ±114,5	189,3 ±193,9	51,7 ±53,4	72,9 ±54,6
	NA	8,1 ±8,9	15,8 ±13,8	53,8 ±78,8	70,3 ±79,6	47,9 ±66,3	40,8 ±32,1
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 12	A	3,1 ±4,2	$p < 0,05$ 10,1 ±9,8	12,4 ±8,9	12,8 ±11,3	8,0 ±9,2	7,8 ±8,4
	NA	1,7 ±2,4	4,7 ±6,5	4,8 ±6,0	5,1 ±5,5	3,9 ±4,1	3,5 ±3,3

Tab. 1: Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin im zentralvenösen Blut vor, während und nach einem standardisiertem Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden.

A: Adrenalin;

NA: Noradrenalin;

UGT: Umgebungstemperatur.

2. Arterieller Druck.

Bei der Gruppe der 7 Hundesäuglingen mit konstanter Körpertemperatur (UGT: 37° C) beträgt der Ausgangswert des arte -

riellen Mitteldruckes 70 mm Hg (Abb.3; Tab.2). Die Gruppe der 12 Hundesäuglinge, die bei einer Umgebungstemperatur von 31° C untersucht wurden, haben einen Ausgangswert von 81 mm Hg. 15 Minuten nach Reinfusion steigt er bei der 1. Gruppe auf 54 mm Hg und fällt eine Stunde danach auf 43 mm Hg.

Bei der 2. Gruppe steigt er auf 57 mm Hg und fällt eine Stunde nach Reinfusion auf 40 mm Hg. Das entspricht 60 bis 70 % des Ausgangswertes.

ARTERIELLER MITTELDRUCK

	AUSGANGSWERT mm Hg	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37 °C n = 7	70 ±7	54 ±9	43 ±12
HUNDESÄUGLINGE UGT 31 °C n = 12	81 ±9	57 ±14	40 ±20
	p < 0,0002	p < 0,001	p < 0,001
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 11	132 ±17	91 ±23	83 ±19

Tab. 2: Arterieller Mitteldruck vor und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden.
UGT: Umgebungstemperatur.

ARTERIELLER MITTELDRUCK UND EXTRAKORPORALES BLUTVOLUMEN

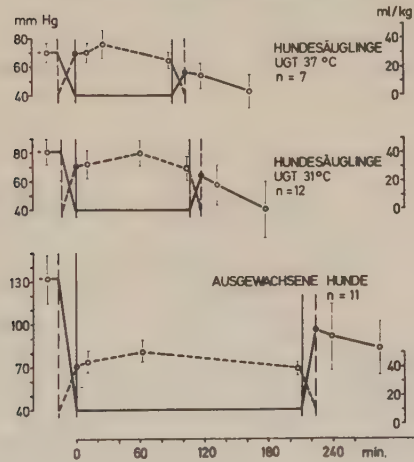


Abb. 3: Arterieller Mitteldruck und extrakorporales Blutvolumen vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei 2 Gruppen von Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden.

Ausgezogene Linien: Arterieller Mitteldruck; gestrichelte Linie: Extrakorporales Blutvolumen. Die senkrechten Linien markieren Ent- und Rückblutungsphasen.

UGT: Umgebungstemperatur.

Der arterielle Ausgangsdruck und der Anstieg nach Reinfusion des entzogenen Blutes liegt bei den ausgewachsenen Hunden signifikant höher als bei den Hundesäuglingen. Die extrakorporalen Blutvolumina aller Tiere unterscheiden sich nicht signifikant.

Bei den 11 ausgewachsenen Hunden liegt der Ausgangs - wert des arteriellen Mitteldruckes bei 132 mm Hg. Der fixierte Mitteldruck von 40 mm Hg während der Oligämie entspricht 31 % des Ausgangswertes gegenüber 49 % bei den Hundesäuglingen. 15 Minuten nach Ende der Reinfu - sion des entzogenen Blutes steigt der Druck auf 91 mm Hg und nach einer Stunde liegt er noch bei 83 mm Hg. Das entspricht 70 und 63 % des Ausgangswertes.

EXTRAKORPORALES BLUTVOLUMEN

	10 MIN. NACH O-ZEIT ml/kg	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37 °C n = 7	30 ± 7	36 ± 10	25 ± 6
HUNDESÄUGLINGE UGT 31 °C n = 12	32 ± 10	40 ± 9	29 ± 9
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 11	34 ± 8	41 ± 7	29 ± 5

Tab. 3: Extrakorporales Blutvolumen während eines Schocks durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und ausgewachsenen Tieren. UGT: Umgebungstemperatur.

3. Extrakorporales Blutvolumen.

Das extrakorporale Blutvolumen bei der 1. Gruppe der Hundesäuglinge mit konstanter Körpertemperatur beträgt 10 Minuten nach "O-Zeit" 30 ml/kg Körpergewicht (Tab. 3), auf dem Maximum der Blutabgabe, 36 und 5 Minuten vor Re - infusion 29 ml/kg KG.

Die entsprechenden extrakorporalen Blutvolumina bei den ausgewachsenen Tieren betragen 34, 41 und 29 ml/kg KG.

Zwischen diesen jungen und alten Tieren besteht kein statistischer Unterschied der abgegebenen Blutvolumina.

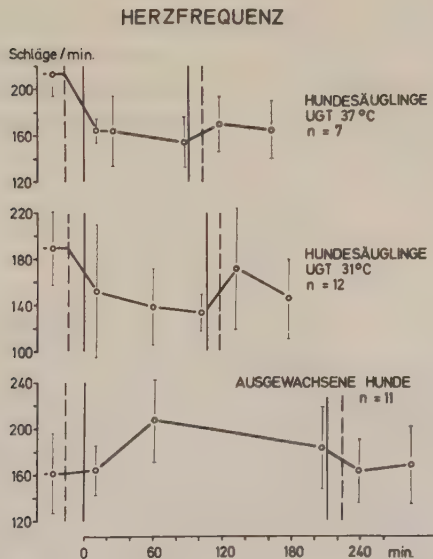


Abb. 4: Herzfrequenz vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden. Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen. UGT: Umgebungstemperatur. Bei den Hundesäuglingen fällt die Herzfrequenz mit dem Blutentzug, bei den ausgewachsenen Tieren steigt sie in der Oligämie.

4. Herzfrequenz.

Die jungen Tiere der ersten Gruppe (UGT: 37° C) haben eine Ausgangsfrequenz von 213 Schlägen/min., die der zweiten Gruppe (UGT: 31° C) bei 189 Schlägen/min. Sie liegen damit signifikant über der Ausgangsfrequenz der ausgewachsenen Tieren.

Die Frequenz sinkt im Gegensatz zu den ausgewachsenen Tieren während der Oligämie bei den Gruppen der Hundesäuglinge kontinuierlich. In der ersten Gruppe beträgt sie 10-Min. nach "O-Zeit" 164 Schläge/min., zum Zeitpunkt der maximalen Blutabgabe 155 und vor Reinfusion 132 Schläge/min. In der zweiten Gruppe liegen sie entsprechend bei 152, 139 und 133 Schlägen/min.

HERZFREQUENZ

	AUSGANGS- WERT Schläge/min.	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37°C n = 7	213 ± 20	^{p<0,0002} 164 ± 11	164 ± 31	155 ± 22	170 ± 24	165 ± 25
HUNDESÄUGLINGE UGT 31°C n = 12	189 ± 32	152 ± 59	139 ± 33	133 ± 16	172 ± 53	145 ± 35
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 11	161 ± 35	163 ± 22	206 ± 37	182 ± 37	162 ± 28	168 ± 33

Tab. 4: Herzfrequenz vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden.

UGT.: Umgebungstemperatur.

Der Frequenzabfall unterscheidet sich hoch signifikant vom Ausgangswert ($p < 0,0002$).

Der Frequenzanstieg 15 Minuten nach Ende der Reinfusion ist in der ersten Gruppe gering (170 Schläge/min.), in der zweiten Gruppe ausgeprägter (172 Schläge/min.) . Eine Stunde nach Reinfusion ist die Frequenz in beiden Gruppen auf 165 bzw. 145 Schlägen/min. bereits wieder abgefallen.

Bei den ausgewachsenen Tieren liegt die Ausgangsfrequenz mit 161 Schlägen/min. niedriger als bei den Hundesäuglingen. Während der Oligämie kommt es zu einem Frequenzanstieg auf 163 Schlägen/min. 10 Minuten nach "O-Zeit", 206 auf dem Maximum des Blutentzuges und 182 Schlägen/min. 5 Minuten vor Reinfusion. Bereits 15 Minuten nach Reinfusion des entzogenen Blutes ist die Ausgangsfrequenz mit 162 Schlägen/min. wieder erreicht.

5. Rektaltemperatur.

Bei der Gruppe der Hundesäuglingen, bei denen durch die Umgebungstemperatur von 37°C die Körpertemperatur weitgehend konstant gehalten wird, liegt der Ausgangswert bei $38,5^{\circ}\text{C}$. Während der Oligämie erfolgt nur ein leichter Temperaturrückgang auf $38,3$, $38,2$ und $37,8^{\circ}\text{C}$. Nach Reinfusion liegen die Temperaturen bei $38,0^{\circ}\text{C}$ (Abb. 5, Tab. 5).

Im Gegensatz dazu fällt die Rektaltemperatur bei der zweiten Gruppe der Hundesäuglinge (UGT: 31°C) während der Oligämie stärker und geht auch in der normovolämischen Schockphase weiter. Der Ausgangswert liegt bei $37,8^{\circ}\text{C}$. 10 Minuten nach "O-Zeit" bei $36,9$, am Maximum bei $36,3$ und 5 Minuten vor Reinfusion bei $35,4^{\circ}\text{C}$. 15 Minuten nach Reinfusion fällt die Temperatur weiter auf $35,0$ und eine Stunde danach auf $34,7^{\circ}\text{C}$.

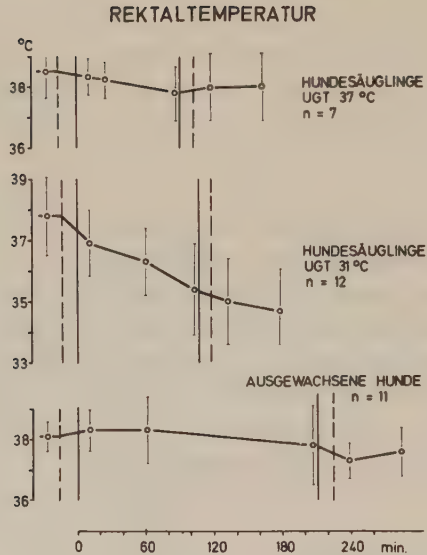


Abb. 5: Rektaltemperatur vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Hunden. Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen. UGT: Umgebungstemperatur. Bei einer Umgebungstemperatur von 37° C kann die Rektaltemperatur der Hundesäuglinge etwa konstant gehalten werden, bei 31° C fällt sie mit dem Blutentzug. Bei den ausgewachsenen Hunden bleibt sie ebenfalls etwa konstant.

Die Gruppe der ausgewachsenen Tiere hat eine mittlere Ausgangstemperatur von 38,1° C. Sie ändert sich im Verlaufe des Schockes nur unwesentlich und fällt erst nach Reinfusion leicht ab.

Die entsprechenden Temperaturen liegen in der Oligämie bei 38,3, 38,3 und 37,8° C, nach Reinfusion bei 37,3 und 37,6° C.

REKTALTEMPERATUR

	AUSGANGS- WERT °C	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37 °C n = 7	38,5 ±0,9	38,3 ±0,6	38,2 ±0,6	37,8 ±0,9	38,0 ±1,1	38,0 ±1,1
HUNDESÄUGLINGE UGT 31 °C n = 12	37,8 ±1,3	36,9 ±1,1	36,3 ±1,1	35,4 ±1,5	35,0 ±1,4	34,7 ±1,4
		p<0,0027	p<0,0027	p<0,0027	p<0,0027	p<0,0002
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 11	38,1 ±0,5	38,3 ±0,7	38,3 ±1,1	37,8 ±1,3	37,3 ±0,6	37,6 ±0,8

Tab. 5: Rektaltemperatur vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden. UGT: Umgebungstemperatur.

6. Atemfrequenz.

Die Atemfrequenz der ersten Gruppe der Hundesäuglinge mit einer Umgebungstemperatur von 37° C hat einen Ausgangswert von 64 Atemzügen/min. Während der oligämischen Schockphase fällt die Frequenz 10 Minuten nach "O-Zeit" auf 52, steigt am Maximum der Blutabgabe auf 70 um, dann 5 Minuten vor Reinfusion mit 43 Atemzügen/min. wieder unter die Ausgangsfrequenz zu fallen (Abb.6, Tab. 6).

15 Minuten nach Reinfusion fällt die Frequenz zunächst weiter auf 39 Atemzüge/min., steigt nach 1 Stunde je - doch wieder auf 47 Atemzüge/min.

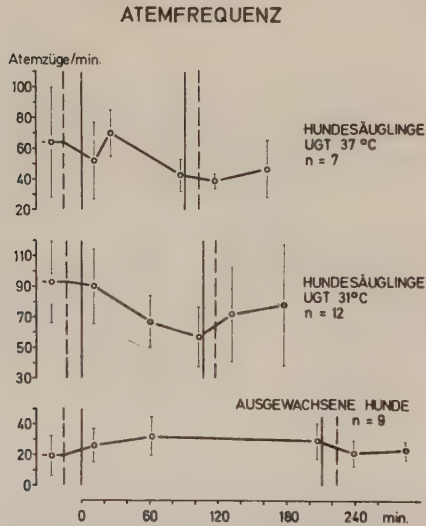


Abb. 6: Atemfrequenz vor, während und nach einem Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden. Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen. UGT: Umgebungstemperatur. In der Oligämie fällt im Gegensatz zu den ausgewachsenen Hunden die Atemfrequenz der Hundesäuglinge.

Die Hundesäuglinge mit einer Umgebungstemperatur von 31° C haben mit 93 Atemzügen/min. eine höhere Ausgangsfrequenz. In der oligämischen Schockphase sinkt sie kontinuierlich ab auf 90, 67 und 57 Atemzüge/min., um nach Reinfusion wieder auf 72 und 78 AZ/min anzusteigen.

ATEMFREQUENZ

	AUSGANGS- WERT Atemzüge/min	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37 °C n = 7	64 ±36	52 ±25	70 ±15	43 ±11	39 ±5	47 ±19
HUNDESÄUGLINGE UGT 31°C n = 12	93 ±27 p<0,0002	90 ±25 p<0,0002	67 ±17 p<0,0002	57 ±20 p<0,001	72 ±31 p<0,0002	78 ±40 p<0,0002
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 9	19 ±13	26 ±11	32 ±13	29 ±12	21 ±9	23 ±6

Tab. 6: Atemfrequenz vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Hunden.
UGT: Umgebungstemperatur.

Die Ausgangsfrequenz der ausgewachsenen Hunde liegt mit 19 AZ/min. hoch signifikant unter der der Hunde - säuglinge ($p < 0,0002$). In der oligämischen Schockphase steigt die Atemfrequenz auf 26, 32 und 29 AZ/min. Sie verhält sich damit entgegengesetzt zum Frequenzverlauf bei den Hundesäuglingen. Nach Reinfusion fällt die Frequenz wieder und beträgt 15 Minuten bzw. 1 Stunde danach 21 bzw. 23 Atemzüge/min.

7. Herzzeitvolumen.

Der Ausgangswert der Hundesäuglinge (UGT: 31° C) liegt mit 205 ml/kg Körpergewicht hoch signifikant über dem der ausgewachsenen Hunde ($p < 0,0002$). 10 Minuten nach "O-Zeit" fällt es auf 102, auf dem Maximum der Blutabgabe auf 86 und 5 Minuten vor Reinfusion auf 81 ml/kg Körpergewicht.

Das Herzzeitvolumen fällt bei den Hundesäuglingen auf den Ausgangswert bezogen um etwa 10 % weniger als bei den ausgewachsenen Tieren. 15 Minuten nach Reinfusion steigt es auf 123 ml/kg entsprechend 58 %. 1 Stunde nach Reinfusion fällt es erneut auf 88 ml/kg. Alle Volumina in beiden Schockphasen unterscheiden sich ebenso wie bei den ausgewachsenen Tieren hoch signifikant vom Ausgangswert ($p < 0,0002$) (Abb.7, Tab.7).

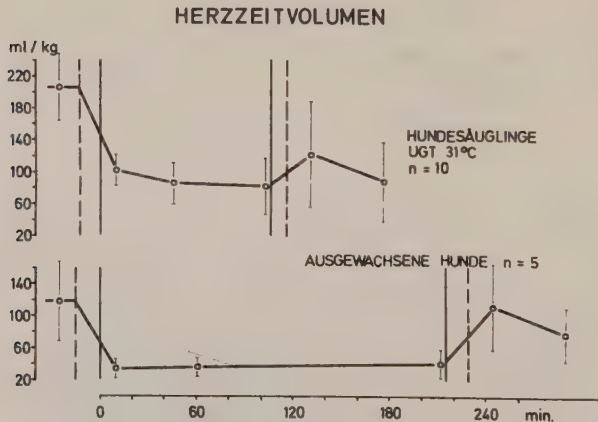


Abb. 7: Das Herzzeitvolumen vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden. UGT: Umgebungstemperatur. Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen. Der Abfall in der Oligämie ist in beiden Gruppen hoch signifikant.

Der Ausgangswert der ausgewachsenen Hunde liegt bei 118 ml/kg. Während der Oligämie fällt das Herzzeitvolumen auf 34, 36 und 43 ml/kg. Die entspricht einem durchschnittlichen Abfall auf 30 % des Ausgangswertes. 15 Minuten nach Reinfusion erreicht es mit 113 ml/kg annähernd wieder den Ausgangswert, um 1 Stunde nach Reinfusion wieder auf 77 ml/kg abzufallen.

HERZZEITVOLUMEN

	AUSGANGS- WERT ml/kg	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 31°C n = 10	205 ±43	102 ±19	86 ±26	81 ±36	123 ±65	88 ±51
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 5	118 ±51	34 ±13	36 ±12	43 ±19	113 ±55	77 ±34

Tab. 7: Das Herzzeitvolumen vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden.

UGT: Umgebungstemperatur.

Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen.

Der Abfall in der Oligämie ist in beiden Gruppen hoch signifikant.

8. Schlagvolumen.

Der berechnete Ausgangswert des Schlagvolumens liegt bei den Hundesäuglingen (UGT 31°C) bei 1,11 ml/kg. Er liegt signifikant über dem der ausgewachsenen Tiere (p 0,005). 10 Minuten nach "O-Zeit" fällt es auf 0,73, am Maximum der Blutabgabe auf 0,63 und 5 Minuten vor Reinfusion weiter auf 0,59 ml/kg. Auf den Ausgangswert bezogen entspricht das einem durchschnittlichen Abfall auf 55 %. Nach Ende der Reinfusion steigen die Schlagvolumina nur gering auf 0,73 und 0,52 ml/kg (Abb. 8, Tab. 8).

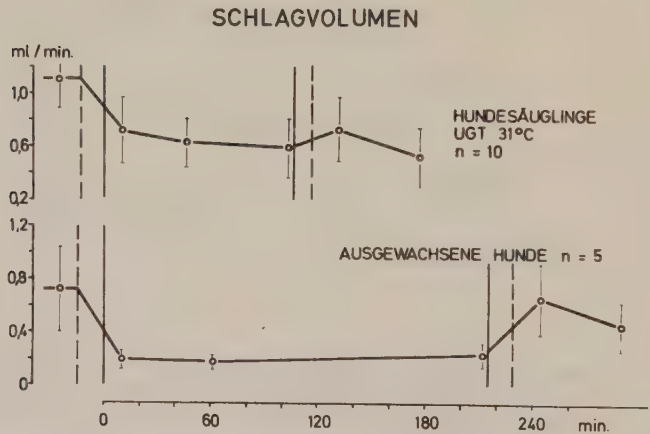


Abb. 8: Verhalten des mittleren Schlagvolumens vor, während und nach einem Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Hunden.
UGT: Umgebungstemperatur.
Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen.
In der Oligämie ist der Abfall des Schlagvolumens bei den Hundesäuglingen geringer.

Der Ausgangswert der ausgewachsenen Hunde liegt bei 0,72 ml/kg. Er fällt in der Oligämie auf 0,19, 0,17 und 0,22 ml/kg Körpergewicht. Das entspricht einem durchschnittlichen Abfall auf 30 %. Die Schlagvolumina in der Oligämie liegen bei den ausgewachsenen Tieren deutlich tiefer.

15 Minuten nach Ende der Reinfusion steigt es auf 0,65, eine Stunde später fällt es erneut auf 0,45 ml/kg Körpergewicht.

Der Abfall der Schlagvolumina in der Oligämie ist in beiden Gruppen hoch signifikant ($p < 0,0002$).

SCHLAGVOLUMEN

	AUSGANGS- WERT ml / min	10 MIN NACH O - ZEIT	MAXIMUM	5 MIN VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 31°C n = 10	1,11 ± 0,22	0,73 ± 0,25	0,63 ± 0,18	0,59 ± 0,22	0,73 ± 0,24	0,52 ± 0,23
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 5	0,72 ± 0,32	0,19 ± 0,07	0,17 ± 0,05	0,22 ± 0,09	0,65 ± 0,26	0,45 ± 0,18

Tab. 8: Schlagvolumina vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Tieren. UGT: Umgebungstemperatur.

9. Peripherer Widerstand.

Vor dem Entbluten errechnet sich für die Gruppe der Hundesäuglinge ein peripherer Gesamtwiderstand von $32350 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$. Dieser Wert liegt hoch signifikant über dem der ausgewachsenen Hunde ($p < 0,0002$). 10 Minuten nach "O-Zeit" steigt er auf 41630, fällt am Maximum des Blutentzuges leicht auf 38080, um 5 Minuten vor Reinfusion erneut auf $45400 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ zu steigen. 15 Minuten nach Reinfusion fällt er kurz auf 39530 und erreicht 1 Stunde nach Reinfusion mit $49240 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ seinen höchsten Wert. In beiden Schockphasen ist der Anstieg nicht signifikant (Tab. 9).

PERIPHERER GESAMTWIDERSTAND

	AUSGANGS- WERT dyn.sec.cm^{-5}	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 31°C n = 10	32350 ±13090	41630 ±33500	38080 ±14970	45400 ±19960	39530 ±21250	49240 ±29680
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 5	2930 ±950	3500 ±1370	3120 ±1070	2820 ±1090	2430 ±840	3040 ±800

Tab. 9: Peripherer Gesamtwiderstand vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden.
UGT: Umgebungstemperatur.

Bei den ausgewachsenen Tieren liegt der Ausgangswert bei $2930 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$. In der Oligämie steigt er auf 3500 und 3120 und fällt erst 5 Minuten vor Reinfusion auf $2820 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$. 15 Minuten nach Reinfusion erreicht er mit 2430 seinen tiefsten Wert und liegt 1 Stunde nach Reinfusion mit $3040 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ wieder leicht über dem Ausgangswert. Auch bei den ausgewachsenen Tieren ist der Anstieg bzw. Abfall zum Ausgangswert nicht signifikant.

10. Arterielle Wasserstoffionenkonzentration.

Bei der ersten Gruppe der Hundesäuglinge mit konstanter Körpertemperatur (UGT: 37° C) liegt die Ausgangskonzentration ebenso wie bei der zweiten Gruppe signifikant unter der der ausgewachsenen Tiere mit 39 nmol/l ($p < 0,0027$). In der Oligämie steigt sie kontinuierlich auf 47 10 Minuten nach "O-Zeit", 83 am Maximum der Blutabgabe und 111 nmol/l 5 Minuten vor Reinfusion. Der Anstieg geht auch in der normovolämischen Schockphase weiter. 15 Minuten nach Reinfusion liegt die Konzentration bei 111 , 1 Stunde später bei 121 nmol/l (Abb. 9, Tab.10).

In der zweiten Gruppe der Hundesäuglinge (UGT: 31° C) liegt der Ausgangswert bei 40 nmol/l . In der Oligämie steigt die Konzentration auf 67 , 101 und 115 nmol/l . Auch nach Reinfusion geht der Anstieg mit 123 bzw. 125 nmol/l weiter.

ARTERIELLE H⁺- KONZENTRATION

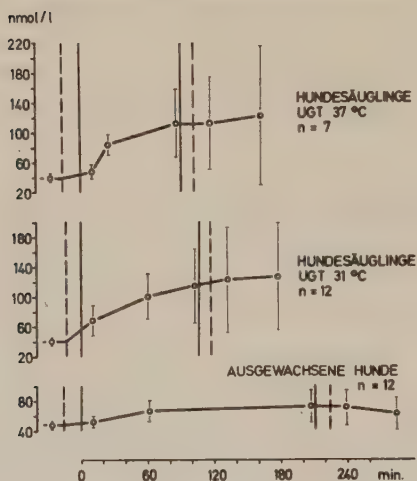


Abb. 9: Arterielle Wasserstoffionenkonzentration vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Hunden. Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen. UGT: Umgebungstemperatur. Der Anstieg der arteriellen Wasserstoffionenkonzentration ist bei den Hundesäuglingen ausgeprägter als bei den ausgewachsenen Tieren.

Die ausgewachsenen Hunde haben mit 47 nmol/l eine höhere Ausgangskonzentration. Mit 52, 66 und 72 nmol/l ist der Anstieg in der Oligämie signifikant geringer ($p < 0,05 - 0,0027$).

Nach Reinfusion ist die Konzentration rückläufig mit 71 und 62 nmol/l.

ARTERIELLE H⁺-KONZENTRATION

	AUSGANGS- WERT n mol/l	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37°C n = 7	39 ± 5	47 ± 11	83 ± 14	111 ± 46	111 ± 62	121 ± 95
HUNDESÄUGLINGE UGT 31°C n = 12	40 ± 3 p<0,0002	67 ± 19 p<0,0027	101 ± 30 p<0,0027	115 ± 49 p<0,05	123 ± 74 p<0,05	125 ± 72 p<0,05
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 12	47 ± 6	52 ± 7	66 ± 15	72 ± 22	71 ± 25	52 ± 22

Tab. 10: Arterielle Wasserstoffionenkonzentration vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Hunden. UGT: Umgebungstemperatur.

11. Kalium.

Die Hundesäuglinge mit konstanter Körpertemperatur (UGT: 37°C) haben einen Ausgangswert von 3,7 mval/l. In der Oligämie steigt er signifikant an (p 0,0027) auf 5,2 10 Minuten nach "O-Zeit", 6,1 am Maximum des Blutentzuges und 6,6 mval/l 5 Minuten vor Reinfusion. 15 Minuten nach Reinfusion fällt die Konzentration auf 5,8 mval/l und liegt eine Stunde später bei 6,3 mval/l (Abb. 10, Tab. 11).

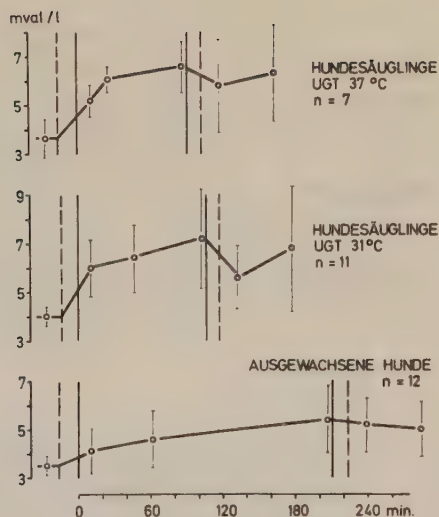


Abb. 10: Plasma-Kalium vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Tieren. Die senkrechten Linien markieren die Ent- und Rückblutungsphasen. UGT: Umgebungstemperatur. Der Anstieg des Plasma-Kaliums erfolgt bei den Hundesäuglingen stärker und schneller als bei den ausgewachsenen Hunden.

In der zweiten Gruppe der Hundesäuglinge liegt der Ausgangswert mit 4,0 mval/l signifikant über dem der ausgewachsenen Hunde ($p < 0,01$). Die Konzentration in der Oligämie steigt auch hier signifikant ($p < 0,0002$) auf 6,0, 6,4 und 7,2 mval/l.

Nach Reinfusion liegen die Werte bei 5,6 bzw. 6,8 mval/l.

Die ausgewachsenen Hunde haben einen Ausgangswert von 3,5 mval/l. Der Anstieg in der Oligämie erfolgt auf 4,1, 4,6 und 5,4 mval/l. Nach Reinfusion gehen die Konzentrationen auf 5,2 und 5,0 mval/l. leicht zurück.

In der Oligämie liegen die Konzentrationen bei den Hundesäuglingen signifikant höher ($p < 0,0005 - 0,05$).

KALIUM

	AUSGANGS- WERT mval/l	10 MIN. NACH O-ZEIT	MAXIMUM	5 MIN. VOR REINFUSION	15 MIN. NACH REINFUSION	1 STD. NACH REINFUSION
HUNDESÄUGLINGE UGT 37 °C n = 7	3,7 ± 0,8	$p < 0,00027$ 5,2 ± 0,7	6,1 ± 0,6	6,6 ± 1,1	5,8 ± 1,9	6,3 ± 2,0
HUNDESÄUGLINGE UGT 31 °C n = 11	4,0 ± 0,4	$p < 0,0002$ 6,0 ± 1,2	6,4 ± 1,4	7,2 ± 2,1	5,6 ± 1,3	6,8 ± 2,6
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 12	$p < 0,01$ 3,5 ± 0,4	$p < 0,0005$ 4,1 ± 0,9	$p < 0,005$ 4,6 ± 1,2	$p < 0,05$ 5,4 ± 1,4	5,2 ± 1,1	5,0 ± 1,1

Tab. 11: Plasma-Kalium vor, während und nach einem standardisierten Schock durch Blutentzug bei zwei Gruppen von Hundesäuglingen und bei ausgewachsenen Hunden.
UGT: Umgebungstemperatur.

12. Oligämie- und Überlebenszeit.

Bei den Hundesäuglingen mit konstanter Körpertemperatur (UGT 37°C) beträgt die Oligämiezeit 91 Minuten und die Überlebenszeit 162 Minuten. Die zweite Gruppe der Hundesäuglinge mit einer Umgebungstemperatur von 31°C unterscheidet sich mit einer Oligämiezeit von 106 Minuten und einer Überlebenszeit von 162 Minuten nur gering (Tab. 12).

Die Oligämiezeit der ausgewachsenen Hunde ist mit 215 Minuten signifikant länger ($p = 0,0027$). Die Überlebenszeit liegt bei 639 Minuten.

	OLIGÄMIEZEIT min.	ÜBERLEBENSZEIT min.
HUNDESÄUGLINGE UGT 37°C n = 7	91 $\pm$ 42	162 $\pm$ 84
HUNDESÄUGLINGE UGT 31°C n = 12 C	106 $\pm$ 53	162 $\pm$ 138
AUSGEWACHSENE HUNDE n = 12	215 $\pm$ 81	639 $\pm$ 449

IV. DISKUSSION

1. Allgemeines.

Die Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens durch Blutentzug ist eine der Notsituationen in der, neben einer Vielzahl von Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der Homoeostase (SCHENK und Mitarb. 1964; GRUBER 1968; MESSNER 1970), das sympathico-adrenerge-System aktiviert wird (CANNON 1923). Durch selektive Vasokonstriktion (GREEN und Mitarb. 1963; SMITH und Mitarb. 1965) wird der Kreislauf zentralisiert und damit die Durchblutung der lebenswichtigen Organe wie Herz und Gehirn trotz Oligämie gewährleistet.

Im Einzelnen verringert sich der zentrale Venendruck (CONWAY 1966), der venöse Rückfluß wird geringer und das Herzzeitvolumen fällt (GUYTON und Mitarb. 1958). Die erhöhte sympathische Aktivität kommt im Anstieg der Herzfrequenz und der Körperkerntemperatur zum Ausdruck sowie im Abfall der Hauttemperatur. Durch den sinkenden arteriellen Mitteldruck werden die afferenten Impulse der vasalen Barorezeptoren vermindert (BRONK und STELLA 1932; EAD und Mitarb. 1952). Die afferenten Impulse des Sympathicus zum Herzen und zu den Gefäßen werden aktiviert, während die Hemmung des Kreislaufzentrums durch die Barorezeptoren der Medulla oblongata ineffektiv wird (BECK und DONATS 1955; HEYMANS und NEIL 1962).

Von wesentlicher Bedeutung ist das Ausmaß der sympathico-adrenergen Reaktion durch reflektorische Tonuserhöhung im venösen System für das abgegebene extrakorporale Blutvolumen (FREEMAN u. Mitarb. 1938; WIGGERS u. Mitarb. 1948;

REMINGTON u. Mitarb. 1950; CHIEN 1958).

Dadurch, daß der Sympathicus an den praekapillären Gefäßen eine stärkere Vasokonstriktion bewirkt als an den postkapillären, wird der Druckgradient weiter erhöht und der Flüssigkeitsübertritt aus dem Interstitium in den Intervasalraum verstärkt (FOLKOW 1959; MELLANDER 1960; DAVIS 1963; REYNOLDS und IMIG 1963; HADDY und Mitarb. 1965; NICKERSON und HOLLENBERG 1965).

Auch den schweren morphologischen Veränderungen im Splanchnicusgebiet wird in der Pathogenese des hämorrhagischen Schocks eine wichtige Rolle zugesprochen (LILLEHEI und Mitarb. 1962; MESSMER 1970).

Diese kurz dargestellten Reaktionen sind in der Literatur wie oben angeführt durch Experimente u.a. auch an ausgewachsenen Hunden mehrfach bestätigt und entsprechen den eigenen Untersuchungsergebnissen. Die erheblichen Abweichungen im hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen im Vergleich zu den ausgewachsenen Tieren sind in der Literatur noch nicht beschrieben.

2. Adrenalin und Noradrenalin.

Im hämorrhagischen Schock wurde von HARTMANN und BROWNELL (1949) eine erhöhte Adrenalinkonzentration im Nebennierenvenenblut nachgewiesen. Im peripheren Blut fanden WATTS (1956) sowie MANGER und Mitarb. (1957) erhöhte Katecholaminwerte.

Ein Vergleich der absoluten Konzentrationen ist wegen der unterschiedlichen Methodik nicht möglich. Der prinzipielle Verlauf stimmt jedoch bei den ausgewachsenen Hunden mit den Angaben der Literatur überein (GREEVER und WATTS 1959).

Der Plasmaspiegel des Adrenalins steigt bei den ausgewachsenen Tieren in der Hypovolämie gegenüber dem Ausgangswert um etwa das 3-fache. Entsprechend seiner bivalenten α - und β -stimulierenden Aktivität steigt der periphere Widerstand nur gering, durch Glykogenolyse sowohl in der Leber, als auch im Herz und Skelettmuskel, kommt es zum Blutzuckeranstieg (G. HOLLMANN 1971). Die Wirkung an den β -Rezeptoren zeigt sich durch den Anstieg der Herzfrequenz.

Die Noradrenalinpiegel liegen sowohl vor als auch während der Hypovolämie niedriger als die entsprechenden Adrenalinpiegel. Dies wird dadurch erklärt, daß Noradrenalin nicht direkt in die Blutbahn abgegeben wird, sondern erst im Überschuß von der Gefäßwand abdiffundiert und seine Halbwertszeit wesentlich kürzer ist (LUND 1951). Gemäß seiner überwiegenden α -Rezeptoren-Stimulation kommt es zu einem geringen Anstieg des peripheren Widerstandes in der Oligämie (Tab. 9).

Nach Reinfusion des entzogenen Blutes erreichen Adrenalin und Noradrenalin nicht sofort den Ausgangswert, Sie bleiben etwa auf das Doppelte erhöht. Dies entspricht der ebenfalls noch erhöhten Wasserstoffionenkonzentration, (Tab.10), der eine wesentliche Rolle bei der Katecholaminsekretion zukommt (NAHAS und Mitarb. 1967). Eine Korrelation zur Herzfrequenz und den peripheren Widerstand besteht in diesem Stadium nicht.

Bei den jungen Tieren liegt der Ausgangswert des Adrenalins etwas niedriger, der des Noradrenalins deutlich höher. Entsprechend ist der periphere Widerstand signifikant höher.

In der Hypovolämie kommt es bei den Hundesäuglingen zu einem exzessiven Katecholaminanstieg, wobei der Anteil des freien Adrenalins auch wie bei den großen Tieren überwiegt. Der Katecholaminanstieg korreliert mit der ausgeprägten metabolischen Acidose ($r < 0,5$), die auch nach Reinfusion weiter bestehen bleibt. Zur schnelleren Dekompensation des Säure-Basen-Haushaltes bei den Hundesäuglingen trägt die mangelnde Pufferkapazität des Blutes bei, bedingt durch eine Anämie, die der menschlichen Trimenioanämie entsprechen dürfte. Daneben hat der junge Organismus eine wesentlich höhere Mobilisationsrate, die zum vermehrten Anfall saurer Valenzen führt (BACHMANN und WAIDTMANN 1956).

Die Affinität der Katecholamine zu den Rezeptoren nimmt mit zunehmender Acidose ab. So zeigen die ausgewachsenen Tiere mit einem mäßigen Anfall saurer Valenzen entsprechend dem Katecholaminanstieg eine Zunahme der Herzfrequenz und eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Dagegen nimmt bei den Hundesäuglingen, die eine wesentlich ausgeprägtere metabolische Acidose haben, in der Hypovolämie die Herzfrequenz ab, der periphere Widerstand steigt nur wenig an und ist in keiner Weise signifikant. Lediglich ein stärkerer Blutzuckeranstieg spricht für eine Adrenalinwirkung.

Die exzessive Katecholaminerhöhung bei den Hundesäuglingen im hypovolämischen Schock ist somit als ineffektiver Kompensationsversuch anzusehen. Es wird weder eine ausreichende α -noch eine wirksame β -Rezeptorenstimulation erzielt.

3. Arterieller Druck.

In der Kontrollperiode haben die jungen Tiere einen signifikant niedrigeren arteriellen Mitteldruck (Abb. 3; Tab. 2).

Dabei dürfte die erhöhte arterio-venöse Wasserstoffionendifferenz eine Rolle spielen, die eine Vasodilatation bewirkt, wie durch Milchsäureinfusionen am isolierten Muskelpräparat gezeigt wurde (FLEISCH 1938; DEAL und GREEN 1954; HILLE und TESKE 1956).

Obwohl die Blutdrucksenkung bei den jungen Tieren prozentual geringer ist, wird sie signifikant schlechter toleriert ($p < 0,0027$). Durch die schwere Gewebsacidose kommt es nach Reinfusion nur zu einem geringen Druckanstieg.

4. Extrakorporales Blutvolumen.

Zwischen jungen und alten Tieren besteht kein statistischer Unterschied der abgegebenen Blutvolumina (Tab. 3). Der höhere Noradrenalin Spiegel der jungen Tiere, der das kapazitative venöse System stark tonisiert, kommt nicht zum Tragen.

5. Herzfrequenz.

Mit dem Blutentzug setzt bei den Hündesäuglingen ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz ein ($p < 0,002 - 0,0002$). Bei den ausgewachsenen Tieren dagegen steigt sie (Tab. 4; Abb. 4). Mehrere Faktoren spielen dabei eine Rolle, unter anderem die fallende Körpertemperatur, die eine Frequenzminderung von etwa 6 Schlägen/min. pro Grad Celsius bedingt (KRAYER 1959; SCHMIDT 1968) und der Anstieg des Serum-Kaliums. Im EKG tritt eine Erhöhung der T-Welle auf.

Ein Vagusreiz als Ursache der Bradykardie ist nach BUCHBORN (1960) nicht wahrscheinlich. Ebenso zeigt das EKG keine wesentlichen ST-Senkungen. Eine Korrelation der Katecholamin-Plasmaspiegel zur Herzfrequenz ist nicht nachweisbar. Ein durchschnittlicher Frequenzabfall von 45 Schlägen/min. ist durch oben angeführte Faktoren allein nicht zu erklären.

6. Rektaltemperatur.

Die Rektaltemperatur steigt gering an. Bei den Hunde - säuglingen mit einer Umgebungstemperatur von 37 Grad Celsius sinkt sie leicht, dagegen stark bei den Tieren mit einer Umgebungstemperatur von 31 Grad Celsius während der Hypovolämie (Tab. 5; Abb. 5).

Hundesäuglinge können jedoch normalerweise ihre Körper - temperatur über 120 Min. konstant halten (JENSEN und EDERSTROM 1955). Die Steuerung der Temperaturregulation über den Hypothalamus (BENZINGER 1967) scheint somit in der Hypovolämie auszufallen.

7. Atemfrequenz.

Die Atemfrequenz nimmt bei den ausgewachsenen Tieren zu, obwohl es zu keiner wesentlichen Änderung des pO_2 und pCO_2 kommt. Als Ursache wird eine herabgesetzte Durch - blutung der Chemorezeptoren diskutiert (KIRCHHEIM und BAUBKUS 1967).

Bei den Hundesäuglingen kommt es zum Frequenzabfall, der in der Gruppe mit einer Umgebungstemperatur von 31° Celsius deutlicher ist (Tab. 6; Abb. 6). Die ausgeprägte Acidose kann also nicht durch die Atmung ausgeglichen werden. Möglicherweise zeigen die Chemo - receptoren eine verzögerte Ansprechbarkeit durch die hohen Adrenalinpiegel (BISCOE und SAMPSON 1968).

8. Herzzeit- und Schlagvolumen.

Herzzeit- und Schlagvolumen fallen bei den Hundesäug - lingen weniger als bei den ausgewachsenen Tieren (Tab. 7; Abb. 7; Tab. 8; Abb. 8). Das entstehende intravasale Volumendefizit kann bei den Hundesäuglingen schneller und in größerem Umfange ausgeglichen werden (SCHAAFF 1971).

9. Peripherer Widerstand.

Der periphere Widerstand ist in der Kontrollperiode bei den jungen Tieren signifikant erhöht, entsprechend dem erhöhtem Sympatikotonus (Tab. 9). Der geringe An - stieg in der Hypovolämie ist nicht signifikant. Die ver - mehrte Noradrenalinsekretion ist also ineffektiv.

10. Arterielle Wasserstoffionenkonzentration.

Die arterielle Wasserstoffionenkonzentration in der Hypo - volämie ist bei den Hundesäuglingen signifikant erhöht (Tab. 10; Abb. 9). Zur schnelleren und stärkeren De - kompensation führt wahrscheinlich die höhere Mobilisa - tionsrate des jugendlichen Organismus (BACHMANN und WAIDTMANN 1965).

Die hohe Adrenalinausschüttung führt durch Steigerung des Stoffwechsels und des Sauerstoffverbrauchs zum weiteren Anfall saurerer Metabolite. Die bestehende Anämie der Hundesäuglinge schränkt die Pufferkapazität des Blutes ein. Die Möglichkeit der teilweisen Kompensation durch Hyperventilation besteht nicht. Die Wechselwirkung von Katecholaminerhöhung und Wasserstoffionenkonzentration wurde bereits besprochen.

11. Kalium.

In der Oligämie liegen die Kaliumkonzentrationen bei den Hundesäuglingen signifikant höher (Tab. 11; Abb. 10). Die Ursache dürfte hauptsächlich in der verstärkten Glycogenolyse liegen, bei der Kalium freigesetzt wird (HERMS 1969).

12. Oligämie und Überlebenszeiten.

Die Oligämie und Überlebenszeiten sind bei den Hundesäuglingen signifikant kürzer (Tab. 12). Diese schlechtere Schocktoleranz zeigt eine deutliche Abhängigkeit zum Wasserstoffionenanstieg. Die Oligämiezeit ist bei den Hundesäuglingen um so kürzer, je stärker die Wasserstoffionenkonzentrationszeit zunimmt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die sympathico-adrenergen Reaktionen des jungen Organismus im hämorrhagischen Schock wurden untersucht und mit der Reaktion des erwachsenen Organismus verglichen.

Die Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen steigen in der Oligämie um das 36 bzw. 9-fache; bei den ausgewachsenen Hunden um das 3- bis 4-fache.

Der arterielle Ausgangsdruck liegt bei den jungen Tieren niedriger. Die Blutdrucksenkung in der Oligämie ist proportional signifikant geringer.

Zwischen den abgegebenen Blutvolumina wurde kein statistischer Unterschied gefunden.

Mit dem Blutentzug setzt bei den Hundesäuglingen ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz ein. Bei den großen Tieren steigt sie an.

Die Rektaltemperatur fällt bei den jungen Tieren, sie steigt bei den ausgewachsenen Hunden.

Die Atemfrequenz nimmt bei den Hundesäuglingen ab, sie steigt bei den ausgewachsenen Tieren.

Herzzeit- und Schlagvolumen fallen bei den Hundesäuglingen weniger als bei den ausgewachsenen Tieren.

Der periphere Widerstand liegt in der Kontrollperiode bei den Hundesäuglingen signifikant höher. Der Anstieg in der Hypovolämie ist nicht signifikant.

Die Dekompensation des Säure-Basen-Haushaltes erfolgt bei den Hundesäuglingen schneller und stärker als bei den ausgewachsenen Tieren.

In der Oligämie liegen die Kaliumspiegel bei den jungen Tieren signifikant höher.

Die Hundesäuglinge zeigen eine schlechtere Schocktoleranz durch die kürzere Oligämie und Überlebenszeiten als die ausgewachsenen Hunde.

Anhand dieser Befunde wird vermutet, daß die exzessive Katecholaminerhöhung bei den Hundesäuglingen im hypo - volämischen Schock einen ineffektiven Kompensationsversuch darstellt.

VI LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ASTRUP, P., and R.SCHRÖDER: Apparatus for anaerobic determination of the pH of blood at 38 degrees centigrade. Scand. J. clin. Lab. Infest. 8, 30-32 (1956)
- 2 ASTRUP, P., K.JÖRGENSEN, O.SIGGAARD-ANDERSEN, a. K.ENGEL: The acid-base-metabolism, a new approach. The Lancet, I 1; 1035 - 1039 (1960)
- 3 BACHMANN, K.D. und V. WEIDTMANN: Physiologische Besonderheiten des Säure-Basen-Haushaltes im Kindesalter. In: Infusionstherapie, Anästhesie und Wiederbelebung 13, 72-83 (1965)
- 4 BECK, L., and A.S.DONATS: Vasomotor activity in hemorrhagic shock. Fed. Proc. 14, 318 (1965)
- 5 BENZINGER, T.H. The termal homeostasis of man. Les concepts de Claude Bernard sur le milieux interieur. Masson & Cie Editeur, Paris 1967, S. 325-376.
- 6 BERTLER, A., A.CARLSSON, a. E.ROSENGREN: A method for the fluorimetric determination of adrenalin and noradrenalin in tiussue. Acta Physiol. scand. 44, 273-292 (1958)

- 7 BISCOE, T.J., and S.R.SAMPSON: Rhythmical spontaneous activity accorded from the central cut and of the sinus nerve. J. Physiol. (Lond.) 196, 327-338 (1958)
- 8 BRAASCH, W., H.D.SCHMIDT, J.SCHMIER u. J.J.SMITH: Die Leberdurchblutung im hämorrhagischen Schock und ihre Beeinflussbarkeit durch eine isolierte Spendermilz. Pfügers Arch.ges. Physiol. 284, 240-258 (1965)
- 9 BRONK, D.W., and G.STELLA: Afferent impulses in the carotid sinus nerve. J. cell comp. Physiol. 1, 113-130 (1932)
- 10 BUCHBORN, E.: Schock und Kollaps. Handbuch der inneren Medizin Bd. A, 952-1184 (1960)
- 11 CANNON, W.B.: Acidosis in shock. Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. (Lond.) 25, 109 (1919)
- 12 CHIEN, S.: Role of sympathetic nervous system in surviving acute hemorrhage. Amer. J. Physiol. 206, 21-24 (1964)
- 13 CONWAY, J.: Hemodynamic consequences of induced changes in blood volume. Circ. Res. 18, 190-198 (1966)
- 14 DAVIS, D.L.: Effect of sympathetic stimulation on dog paw volume. Amer. J. Physiol. 205, 989-994 (1963)

- 15 DEAL, jr., C.P., and H.D. GREEN: Effects of pH on blood flow and peripheral resistance in muscular and cutaneous vascular beds in hind limbs of pentobarbitalized dog.
Circ. Res. 2, 148-154 (1954)
- 16 EAD, H.W., J.H.GREEN, a. E.NEIL: A comparison of the effects of pulsatile and nonpulsatile blood flow through the carotid sinus on the reflexogenic activity of the sinus baroreceptors in the cat.
J.Physiol. (Lond.) 118, 509-519 (1962)
- 17 ENDEL, D. und G.HOLLMANN: Nachweis von Adrenalin und Noradrenalin in kleinen Blutvolumina.
Z.klin. Chem. klin. Biochem. 8, 77-79 (1970)
- 18 FLEISCH, A. Über eine gefäßerweiternde Substanz der Erythrozyten. I. Mitteilung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 239, 345-353 (1938)
- 19 FLEISCH, A. und P.WEGER: Über das Auftreten von gefäßerweiternden Substanzen im venösen Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 239, 354-369 (1938)
- 20 FOLKOW, B.: The efferent innervation of the cardiovascular system.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch. 23, 84-96 (1959)

- 21 FREEMAN, N.E., S.A.SHAFFER, A.E.SHECTOR, a.
M.E.HOLLING: The effect of total
sympathectomy on the occurrence of
shock from hemorrhage.
J. Clin. Invest. 17, 359-368 (1938)
- 22 GREEN, H.D., C.E.PAPELA, a. M.C. CONRAD: Resistance
(conductance) and capacitance phenomena
in terminal vascular beds.
In: Handbook of Physiology. Circulation,
edited by W.F.HAMILTON and P.DOW.
Washington D.C.
Amer. Physiol. Soc. 1963, sect. 2,
Vol. 2, 935-960
- 23 GREEVER, C.J., a. D.T. WATTS: Epinephrine levels
in the peripheral blood during irre -
versible hemorrhagica shock in dogs.
Circ. Res. 7, 192-195. (1959)
- 24 GRUBER, U.F.: Blutersatz.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
1968
- 25 GUYTON, B.C., A.W.LINDSEY, B.N.KAUFMANN, a.
J.B.ABERNATHY: Effect of blood trans -
fusion and hemorrhage on cardiac output
and the venous return curve.
Amer. J. Physiol. 194, 263-267 (1958)
- 26 HADDY, F.J., J.B.SCOTT, a. J.I.MOLNAR: Mechanism
of volume replacement and vascular
constriction following hemorrhage.
Amer. J. Physiol. 208, 169-181 (1965)

- 27 HÄGGENDAL, J.: An improved method for fluorimetric determination of small amounts of adrenalin and noradrenalin in plasma and tissue.
Acta physiol. Scand. 59, 242-254 (1963)
- 28 HARTMANN, F.A. a. K.T.BROWNELL: The adrenal gland.
Philadelphia, Lea and Febiger 1949
- 29 HERMS, W.: Elektrolythaushalt.
In: GROSSE-BROCKHOFF, Pathologische Physiologie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York 1969
- 30 HEYMANS, C., a. E.NEIL: Reflexogenic areas of the cardiovascular system.
London, Churchill 1958
- 31 HOLLMANN, G., A.SCHAAFF, u. H.D. SCHMIDT: Hämatokrit, Plasma und Blutvolumen im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen.
Z.Exp. Chir. 2, 330-342 (1969)
- 32 HOLLMANN, G., D.ENDEL, J.KÖRNER, H.D.SCHMIDT: Klinische Untersuchung zur Reaktion der kindlichen Nebenniere im Stress.
Mschr. Kinderhk. 118, 246-248 (1970)
- 33 HUIZENGA, K.A., B.L.BROFMAN, a. C.J.WIGGERS: Ineffectiveness of adrenal cortex extracts in standardised hemorrhagic shock.
J.Pharmacol. Ther. 78, 139-153 (1943)

- 34 JENSEN, C., a. H.E.EDERSTROM:Development of temperature regulation in the dog. Amer. J. Physiol. 183, 340-344 (1943)
- 35 KIRCHHEIM, H. und H.BAUBKUS: Säure-Basen-Veränderungen im standardisierten hämorrhagischen Schock. Pflügers Arch. ges. Physiol. 295, 340-344 (1955)
- 36 KRAYER, O. und S.N.BENFORAD: Die Schlagfrequen des akut denervierten Herzens im Herz-Lungen-Präparat des Hundes mit einem Hinweis auf die frequenz-beschleunigende Wirkung des Adrenalins. Pflügers Arch. ges. Physiol. 260, 177-187 (1959)
- 37 LILLEHEI, R.C., J.K.LONGERBEAM, J.C.ROSENBERG: Das Wesen des irreversiblen Schocks: Seine Beziehungen zu Veränderungen im Bereich des Darmes. In: K.D.BOCK, Schock, Pathogenese und Therapie. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962
- 38 LUND, A.: Elimination of adrenalin and noradrenalin from the organism. Acta Pharmacol. (Kbh.) 7, 297-308 (1951)
- 39 MANGER, W.M., J.L.BOLLMANN, F.T.MAHER, a. J.BERKSON: . Plasma concentration of epinephrine and norepinephrine in hemorrhagic and anaphylactic shock. Amer. J. Physiol. 190, 310-316 (1957)

- 40 MELLANDER, S.: Comperative studies on the adrenergic neurohormonal control of resistance and capacitance blood vessels in the cat.
Acta Physiol. Scand. 50, Suppl. 176
(1960)
- 41 MESSMER, K.: Die Grundlagen der modernen Schock -
therapie.
Münchner med. Wschr. 112, 357-365 (1970)
- 42 NAHAS, G.G., L.TRINER, M.S.SMALL, W.M.MANGER, a.
D.V. HABIG: Alterations in O₂ uptake
following hemorrhage in dogs.
Amer. J. Physiol. 210, 1009-1014 (1966)
- 43 NICKERSON, M., a. H.HOLLENBERG: Shock and Hypotension,
pathogenesis and treatment.
p. 191, C.MILES, a. J.H.MOYER,
N.Y. London: Grune and Stratton 1965
- 44 REMINGTON, J.W., W.F. HAMILTON, H.M. CADDELL, G.H.BOYD jr.,
a. W.F. HAMILTON jr.: Some circulatory
responses to hemorrhage in the dog.
Amer. J. Physiol. 161, 106-115 (1950)
- 45 REYNOLDS, D.G., a. C.J.IMIG: Segmental vascular
reactivity subsequent to sympthectomy.
Amer. J. Physiol. 204, 1145-1150 (1963)
- 46 SANZ, M.C.: Ultramicro methods and standardization
of Equipment.
Clin. Chem. 3, 406-419 (1957)

- 47 SCHENK, W.G., F.D.CAMP, K.B.KJARTANSSON, a.
L.POLLOCK: Hemorrhage without hypoten-
sion. An experimental stuy of cortic
flow and blood distribution following
minor hemorrhage.
Ann. Surg. 160, 7-13 (1964)
- 48 SCHMIDT, H.D.: Die autonome Schrittmacherfrequenz des
Hundeherzens.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 308,
137-148 (1968)
- 49 SCHORER, R.: Die Technik der Thermo-Injektionsmethode
mit Direktanzeige zur Bestimmung des Herz-
zeitvolumens.
Z. prakt. Anäst. Wiederbel. 2, 28-40 (1967)
- 50 SELLYE, S.F.: Syndrom prduced by diverse nocuous agens.
Nature (Lond.) 138, 32 (1936)
- 51 SELLEY, S.F.: Studies on adaptation.
Endocrinologie 21, 169-188 (1937)
- 52 SLAMA, H. u. J.PIIPER: Direktanzeigendes Rechen-
gerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens
mit der Thermo-Injektionsmethode.
Z. Kreisl.-Forsch. 53, 322-328 (1964)
- 53 SMITH, L.L., C.D.REEVES, a. D.B.HINSHAW: Hemodynamics
alterations and regional blood flow in
hemorrhagic shock.
In: L.C. MILLS and J.H.MOYER
"Shock and Hypotension". Pathogenesis
and treatment.
Green and Statton, N.Y. and London (1965)

- 54 WATTS, D.T.: Arterial blood epinephrine levels during hemorrhagic hypotension in dogs. Amer. J. Physiol. 184, 271-274 (1956)
- 55 WIGGERS, C.J., R.C.INGRAHAN, F.ROEMHILD, a. H.GOLDBERG: Vasoconstriction and the development of irreversible hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol. 153, 511-520 (1948)

Herrn Professor Dr. W. Ch. H E C K E R
danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. G. H O L L M A N N
danke ich für die Mithilfe bei der Durch -
führung der Versuche und seine wertvollen
Hinweise.

Frl. R. S C H A D W I N K E L danke ich
für die technische und grafische Hilfe.

L e b e n s l a u f

Geboren wurde ich am 18.6.42 in Tachau/Böhmen.

Mit meiner Mutter Rotraud Endel siedelte ich 1945 nach Michelstadt im Odenwald um.

Dort besuchte ich von 1949 bis 1962 die Volksschule und das Gymnasium. Nach dem Abitur absolvierte ich die 18-monatige Wehrdienstzeit in einer Sanitäts - einheit.

Im Winter - Semester 1963/64 begann ich das Medizin - studium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt a.M. Nach der ärztlichen Vorprüfung im Sep - tember 1966 hörte ich die klinischen Semester an der Universität Heidelberg. Die ärztliche Prüfung bestand ich im Juni 1970.

Im Kreiskrankenhaus Sinsheim bei Heidelberg war ich anschließend als Medizinalassistent tätig in der Inneren Abteilung, der Chirurgie sowie der Geburts - hilfllich-Gynäkologischen Abteilung.

Die Approbation als Arzt wurde am 31. August 1971 erteilt. Ab 1.9.1971 bin ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I der Städt. Krankenanstalten Konstanz angestellt.

